

Fettvevets betydning for utvikling av fedme og diabetes mellitus type 2

Sammendrag

Bakgrunn. Den globale fedmeepidemien er en alvorlig helsemessig utfordring. Identifiseringen av leptin i 1994 har medført at fettvevet nå ansees å være et aktivt endokrint organ som utskiller en rekke signalstoffer (adipokiner) med mange viktige funksjoner, som regulering av energimetabolisme, appetitt, reproduksjon og cellevekst. Den epidemiske økningen av diabetes type 2, som er sterkt assosiert med overvekt, har også ført til økt oppmerksomhet omkring fettvevet.

Resultater. Leptin er et adipokin som spiller en viktig rolle ved regulering av appetitt og energiomsetning. Leptinreseptorer finnes i mange vev, og de kan mediere så vel direkte perifere som sentrale responser via hypothalamus. Resistin og adiponektin er nylig oppdagede adipokiner som begge kan spille en viktig rolle for insulinsensitivitet og utvikling av diabetes type 2. Reseptorer for adiponektin og resistin er foreløpig ikke beskrevet.

Fortolkning. Økt kunnskap om samspillet mellom og reguleringen av adipokiner har trolig avgjørende betydning for forståelsen av den komplekse reguleringen av kroppens energimetabolisme og insulinsensitivitet. I denne oversiktsartikkelen vil vi sette søkelys på den nyeste kunnskapen om adipokinene leptin, resistin og adiponektin.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

**Kristin Hollung
Janne E. Reseland
Trine Ranheim
Fred Haugen
Christian A. Drevon**

c.a.drevon@basalmed.uio.no
Institutt for ernæringsforskning
Universitetet i Oslo
Postboks 1046 Blindern
0316 Oslo

Utvikling av fedme er et voksende helseproblem som medfører økt risiko for en rekke alvorlige sykdommer, som diabetes mellitus type 2, gallestein, hyperlipidemier, osteoartritt, søvnapne-, hjerte- og karsykdommer og ulike kreftformer, f.eks. i tykktarm, bryst og prostata (1). En vanlig klassifisering av fettakkumulering gjøres ved kroppsmasseindeks (BMI, kg/m²) (tab 1). Nyere forskning viser at kroppsvekten øker sterkt i de fleste land, både rike og fattige (2). I år 2000 var det på verdensbasis ca. 120 millioner mennesker med diabetes type 2, og mer enn 80 % av disse var overvektige (3). Allerede i 2010 er det estimert en økning på 46 % i antall tilfeller av diabetes. Denne epidemiske økningen av diabetes type 2 har sannsynligvis sammenheng med lavt fysisk aktivitetsnivå og relativt høyt energiinntak, noe som fører til utvikling av fedme. I tillegg til at mye fettvev disponerer sterkt for utvikling av diabetes type 2, er det vist at individer med ekstremt lite fettvev (lipoatrofi) også har sterkt økt risiko for å utvikle diabetes type 2 (4).

Fettvevet – et endokrint organ

Tidligere ble fettvevet bare betraktet som et passivt energilager for triglyserider, og det har derfor vært relativt lite studert. I løpet av det siste tiåret har oppdagelsen av stadig flere sekretoriske proteiner fra adipocytter medført at fettvevet nå ansees å spille en betydelig endokrin og metabolsk rolle (5). Leptin var et av de første fettvevshormonene med betydning for energiomsetningen som ble oppdaget (6, 7). Adipocytter skiller i tillegg ut en rekke andre faktorer som spiller en sentral rolle i regulering av energibalanse, insulinsensitivitet og immunrespons (fig 1). Noen av de viktigste faktorene er leptin, cytokiner (tumornekrosefaktor (TNF)- α , IL-6), komplementfaktorer (adipsin), adi-

Fakta

- Fettvevet er et stort endokrint organ som skiller ut en rekke ulike signal-molekyler (adipokiner)
- Adipokiner har mange forskjellige effekter på ulike celler og organer
- Appetitt, fettsyre- og glukoseoksidasjon, vekst av ulike celletyper, blodlipider, koagulasjon og betennelsesreaksjoner kan påvirkes av adipokiner
- Mange av følgetilstandene av fedme og undervekt kan tilskrives effektene av adipokiner

ponektin, resistin, plasminogenaktivatorinhibitor (PAI)-1, metalloproteiner og diverse lipider, som fettsyrer og steroider.

Foruten adipocytter og preadipocytter inneholder fettvev også bindevev, blodårer, makrofager og nerver. I motsetning til de fleste andre celler og vev har adipocytter og fettvev en betydelig evne til å ekspandere. Adipocytter kan variere i størrelse fra 20 μ m til 100 μ m i diameter, og lipiddråpen kan utgjøre opptil 90 % av cellevolumet. Ekspansjon av fettvevet skyldes ikke bare økt adipocytstørrelse som følge av triglyseridakkumulering, men også økning i antall adipocytter. Disse dannes fra preadipocytter, som omgir adipocytene og kan differensiere til adipocytter (8, 9).

Glukokortikoider, høye doser av insulin samt økt nivå av cAMP fremmer differensiering av preadipocytter til adipocytter, mens cytokiner som TNF- α og IL-1 hemmer differensiering (fig 2).

Man trodde tidligere at bare yngre mennesker hadde preadipocytter med evne til å differensiere, men det er vist at mennesker opptil 80 år også har et betydelig antall preadipocytter som kan gi opphav til nye, modne adipocytter. Differensieringen av preadipocytter er en nøye regulert prosess som sannsynligvis involverer over 2 000 gener (10). Flere sentrale transkripsjonsfaktorer deltar i regulering av differensieringsprosessen. CCAAT/enhancerbindende protein (C/EBP) β og δ er blant de tidligste som uttrykkes. Disse induserer peroksisomproliferatoraktivert reseptor (PPAR) γ , som igjen aktiverer C/EBP α (11, 12).

Leptin – viktig for kontroll av energibalansen

Leptin ble beskrevet som et plasmaprotein med hemmende effekt på fødeinntak og stimulerende effekt på energiomsetningen (6), og vi har tidligere omtalt grunnleggende trekk ved leptinets biologi (7) (fig 3). Leptin syntetiseres hovedsakelig i fettvev, men produseres også i muskelvev (13), osteoblaster (14), epitelceller i brystvev (15), magesekk (16) og i placenta (17). Lite er kjent om reguleringen av sekresjonen og den autokrine rollen leptin har i disse vevene, men det er nylig påvist at plasmanivået av leptin er lavt i uke 18 av svangerskapet hos kvinner som senere utvikler preeklampsi (18).

Det sympatiske nervesystemet styrer mobilisering av fettsyrer fra adipocytter ved lipolyse, i tillegg til å være en hovedregulator av leptinproduksjon i fettvev. Både fedme og blokkering av det sympatiske nervesystemet øker mengden av sirkulerende leptin i plasma, i tillegg til å øke uttrykket av leptinogenet i fettvev (19).

Vi kjenner i dag mange ulike signalkaskader og hvordan de virker ved endret energibalanse. Flere av disse nevralt signalkaskadene er lokalisert i hypothalamus. Neuropeptid Y (NPY) og agouti genrelatert protein (AGRP) er begge potente stimulatorer av matinntak og finnes på samme gruppe av nevroner. Proopiomelanokortin (POMC, forløper til α -melanocytstimulerende hormon, MSH) og kokain- og amfetaminregulert transkript (CART) inducerer begge en anorektisk respons og er lokalisert på en annen gruppe nevroner i hypothalamus (20). Begge disse gruppene nevroner uttrykker reseptorer for leptin og insulin og påvirkes av sirkulerende molekyler som leptin, insulin, fettsyrer og glukose. Det er et rikt nettverk av aksoner fra NPY/AGRP- og POMC/CART-nevroner i nucleus arcuatus (ARC) og oreksinnevroner i laterale hypothalamus med forbindelse til paraventrikulær nukleus (PVN). Dette er et integrerende senter rikt på appetittmodifiserende neurotransmittere som neuropeptid Y, α -MSH, galanin, noradrenalin, serotonin og opioide peptider, som medierer leptinets effekt i hypothalamus.

Økning i sirkulerende leptin fører til redusert fødeinntak og økt energiomsetning, ved binding til leptinreseptorer i hypothalamus (21). På den annen side vil lav konsentrasjon av plasma-leptin ved f.eks. slanking medføre nedregulering av fettsyreoksidasjonen. Dette kan registreres som lavere kroppstemperatur (22–24) og nedsatt respirasjon (25). Evolusjonsmessig har trolig lavt plasma-leptin som følge av lavt fødeinntak vært vanlig, og kroppen er sannsynligvis mer sensitiv for underskudd enn

Tabell 1 Klassifisering av under- og overvekt ved hjelp av kroppsmasseindeks (BMI)

	BMI (kg/m ²)
Undervekt	< 18,5
Normalvekt	18,5–24,9
Overvekt	25,0–29,9
Fedme	≥ 30

overskudd av energi. Vi har vist at både fysisk aktivitet og fettsyremønsteret i kosten påvirker plasmanivået av leptin utover det man ville forvente med endret fettvevmengde (26). Flerumettede fettsyrer synes å ha en direkte effekt på transkripsjonen av leptin i placentalceller via den proksimale delen av leptinpromotoren (27).

Leptin – vekstfaktor og perifer regulator

Binding av leptin til leptinreseptor gir en rekke responser i perifere vev. Den antatte hovedfunksjonen til leptin er å hindre overbelastning av triglyserider i andre vev enn fettvev ved å stimulere fettsyreoksidasjonen (28). Leptin fungerer også som et veksthormon og stimulerer til økt proliferasjon, differensiering og funksjonell aktivitet av hematopoetiske celler (29, 30). I tillegg stimulerer det proliferasjon av kapillære endotelceller (31), hvilket er kritisk for angiogenesen. I fettvev, placenta og føtalt vev er leptin uttrykt sammen med andre angiogenetiske faktorer (f.eks. fibroblastvekstfaktor (FGF)-2 og vaskulær endotel vekstfaktor (VEGF)), og sammen kan disse faktorene stimulere angiogenese (32). Iversen og medarbeidere (33) har nylig vist at injeksjon av et nøytraliserende antistoff mot leptinreseptor hemmer utviklingen av akutt myelogen leukemi i rotter ved å hemme kapillær proli-

ferasjon i beinmarg. Når leptin gis til dyr som mangler det (ob/ob-mus), øker hjernens vekt, proteininnhold og dyrets spontane fysiske aktivitet, i tillegg til at nivået av vekst- og synapseassosierte proteiner normaliseres (29, 34). Leptin stimulerer dessuten osteoblaster til proliferasjon og differensiering, i tillegg til å regulere gener som koder for proteiner som utskilles fra osteoblaster (14, 29, 35). Det er mulig at leptin også stimulerer til beinvekst ved spesifikt å hemme beinresorpsjon og osteoklastaktivitet (29, 36).

Individer som mangler leptin eller leptinreseptor er morbid fete, i tillegg til at de ikke gjennomgår pubertet og følgelig er infertile. Administrasjon av leptin til leptinnegative mus (ob/ob) gjenoppretter fertiliteten hos dyrene. Effektene av leptin på reproduksjonen indikerer at leptinets overordnede rolle er å signalisere at energilagrene er adekvate for reproduksjon (19, 29).

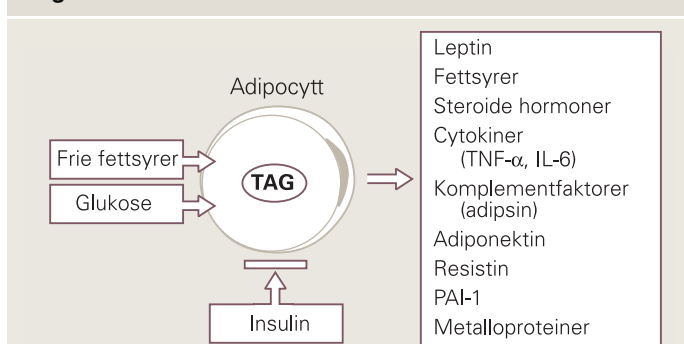
Resistin og insulinresistens

Resistin er et lite, nyoppdaget protein (114 aminosyrer) som skilles ut fra fettvev i mus og rotter. Man har foreslått at det representerer en kobling mellom fedme og insulinresistens (37). I overvektige og insulinresistente mus ser man en bedring av hyperglykemi og insulinresistens når resistin blir hemmet ved injeksjon av nøytraliserende antistoff. Tilsvarende blir den glukosesenkende effekten av insulin redusert ved injeksjon av rekombinant resistin i normale mus (38). Tiazolidindioner (TZD) er agonister for PPAR γ og er brukt i behandlingen av type 2-diabetes fordi disse stoffene bedrer insulinfølsomheten og reduserer hyperglykemi. Funn gjort i mus tyder på at de formidler noen av sine antidiabetiske effekter ved å senke det forhøyede nivået av plasma-resistin, men det er kontroversielt om de også

senker nivået av resistin-mRNA i fettvevet in vivo. Den murine adipocyt-3T3-L1-cellelinjen viser en reduksjon av resistin-mRNA ved tilførsel av TZD, insulin eller TNF- α (38–40). Fordi resistin-syntesen øker under differensieringen av preadipocytter i mus, samtidig som resistin hemmer differensieringen av preadipocytter, er det mulig at resistin kan regulere fettmassen hos gnagere ved negativ feedback (41). Foreløpig er det ikke beskrevet noen reseptor for resistin. Det er derfor uklart hvilke organer som er målorganer, men det er mulig at det finnes reseptorer i muskel, lever og andre insulin sensitive vev.

Det er motstridende rapporter om hvorvidt resistin uttrykkes i tilstrekkelige mengder til å kunne ha en fysiologisk betydning i humant fettvev, fordi nivået er bety-

Figur 1



Pleiotropisk funksjon av adipocytter. Adipocytter spiller en viktig rolle i fettsyremetabolismen ved lagring av triglyserider (TAG) i fettdråper og i glukosemetabolismen ved insulinavhengig opptak av glukose. Adipocytene har i tillegg viktige endokrine funksjoner ved at de skiller ut lipider, peptider og cytokiner med betydning for energihomøostase (leptin, adipsin, adiponektin, resistin), immunrespons (cytokiner, adipsin, adiponektin), stressrespons (cytokiner), reproduksjon (leptin) og vaskulære prosesser (PAI-1, adiponektin)

delig lavere enn hos gnagere (42, 43). Personer med morbid fedme har økt resistenstrykk i fettvev sammenliknet med slanke individer, men det er ingen sammenheng mellom kroppsmasseindeks og uttrykk av resistin i isolerte adipocytter (44). Dette kan tyde på at andre celletyper enn adipocytter er hovedkilde til resistin i humant fettvev. Det viser seg at mononukleære celler uttrykker mer resistin enn adipocytter i mennesket (44). Fordi store fettdepoter inneholder flere mononukleære celler enn mindre depoter, kan dette forklare hvorfor fettvevet hos morbid fete personer har høyere uttrykk av resistin. Foreløpig har verken kliniske eller genetiske analyser avdekket en rolle for resistin i utviklingen av insulinresistens hos menneske (45–47).

Adiponektin – en modulator av insulinfølsomhet

Adiponektin, også kjent som AdipoQ, ACRP30 eller GBP28, ble i 1995/96 identifisert av fire uavhengige forskningsgrupper (48–51). Det er et protein som induseres i løpet av adipocyttdifferensieringen, og genet som koder for adiponektin, ble lokalisert til et mulig diabeteslocus (52). Videre ble det fra befolkningsstudier i Japan og hos pima-indianere i Arizona, USA, vist en samvariasjon mellom lave plasmanivåer av adiponektin og insulinresistens og hyperinsulinemi (53). Det synes å være nødvendig med et visst nivå av adiponektin for normal glukosemetabolisme og sensitivitet overfor insulin.

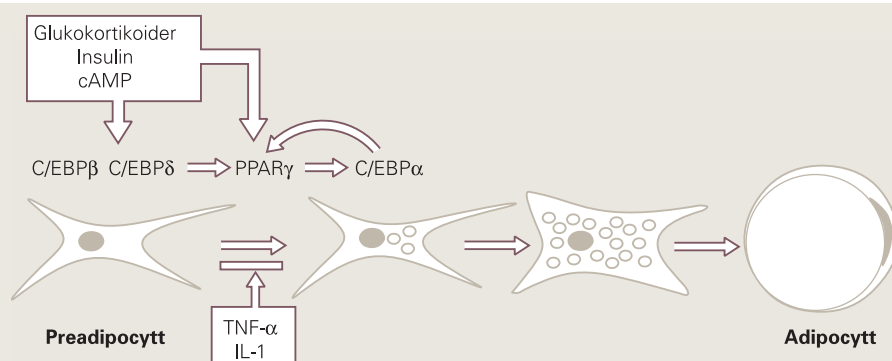
Adiponektinproteinets finnes i høye konsentrasjoner i plasma; opptil 0,01 % av total mengde plasmaprotein, men det er stor individuell variasjon. Plasmakonsentrasjonene hos friske personer ligger på mellom 1,9 og 17,0 mg/ml. Hos overvektige er plasmakonsentrasjonen signifikant lavere enn hos normalvektige (54). Det er et paradoks at lite fettvev fører til høyt plasmanivå av adiponektin, selv om adiponektin sannsynligvis bare blir produsert i fettvev. Foreløpig er det ikke beskrevet noen reseptor for adiponektin, og det er også uklart hvilke organer og vev som er mål for sirkulerende adiponektin.

Det ser ut til å være en sterk korrelasjon mellom intramuskulært triglyseridinnhold og insulinresistens både i dyremodeller og hos pasienter med type 2-diabetes (55). Frubis og medarbeidere (56) viste at et spaltingsprodukt av adiponektin økte fettsyreoksidasjonen i muskler og forårsaket vektapp hos mus.

Trolig kan forskjellige faktorer øke eller senke insulinfølsomheten ved regulering av plasmanivået av adiponektin. Berg og medarbeidere (57) viste at TZD-behandling førte til økt adiponektin-mRNA hos mus, hvilket kanskje kan forklare den gunstige effekten på blodsukternivået.

Adiponektin kan også påvirke ekspresjon av adhesjonsmolekyler i endotelceller. Ved

Figur 2



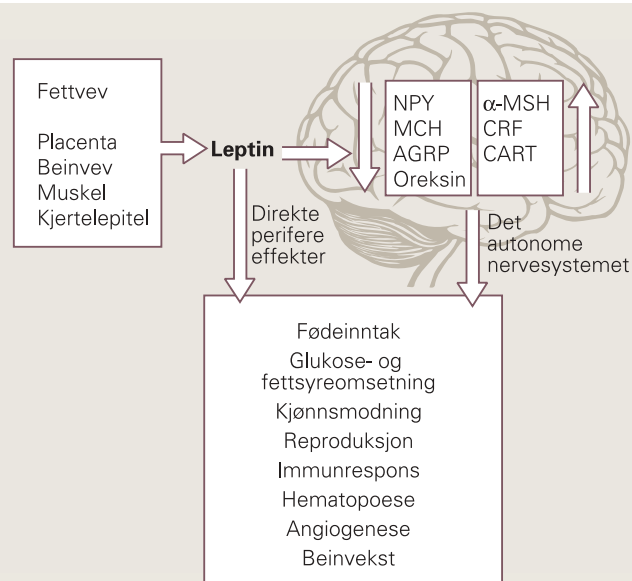
Differensiering av preadipocytter til modne adipocytter er regulert av mange faktorer. Glukokortikoider og høye nivåer av insulin og cAMP stimulerer differensiering av preadipocytter ved aktivering av CCAAT/forsterkerbindende protein (C/EBP) β , δ og peroksisomproliferatoraktivert reseptor (PPAR) γ . Disse transkripsjonsfaktorene vil videre stimulere uttrykk av adipocyttspesifikke gener og fremme differensieringsprosessen. Cytokiner som TNF- α og IL-1 hemmer differensieringen

TNF- α -indusert monocytadhesjon har fysiologiske konsentrasjoner av adiponektin en reduserende effekt på mRNA-nivåene av E-selektin, intracellulært adhesjonsmolekyl (ICAM)-1 og vaskulært adhesjonsmolekyl (VCAM)-1 in vitro (58). Videre er det påvist at adiponektin hemmer transformasjon av makrofager til skumceller (59). Adiponektin kan derved også inneha antiaterogene egenskaper.

Konklusjon

Fettvevet spiller en aktiv rolle i energimetabolismen og kan også regnes som et endokrint organ med stor betydning for vekst, fertilitet og immunrespons. Adipocytter produserer og skiller ut en rekke adipokiner som f.eks. leptin, resistin og adiponektin. Hos mennesker er nivåene av sirkulerende leptin og adiponektin korrelert til fettmasse. I løpet av de neste årene vil det sannsynlig-

Figur 3



Binding av leptin til leptinreseptor nedregulerer faktorer som neuropeptid Y (NPY), melanokortin (MCH), agouti genrelatert protein (AGRP) og oreksin. α -melanocytstimulerende hormon (MSH), kortikotropinfrigjørende faktor (CRF) og kokain- og amfetaminregulert transkript (CART) oppreguleres av leptin og har hemmende effekt på appetitten og fødeinntaket. Leptin har også en rekke perifere effekter, enten via det autonome nervesystem eller ved direkte binding til leptinreseptorer i perifere vev

vis bli beskrevet en rekke nye gener i fettvev som har betydning for energiomsetningen, enten ved direkte perifer effekt eller via sentralnervesystemet.

Vi har foreløpig begrenset innsikt i hvordan appetitten reguleres i hjernen og hvordan signalene derfra fører til endret fødeinntak, men leptin ser ut til å spille en viktig rolle. Adiponektin, resistin eller andre adipokiner kan være mål for intervensjon via næringsstoffer, fysisk aktivitet eller medikamenter mot diabetes type 2 eller fedme.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–9.
2. Drevon CA, Graff-Iversen S, Klepp KI, Nilsen IK, Strømme S, Sundgot-Borgen J et al. Vekt – helse. Rapport nr. 1/2000. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 2000: 1–170.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
14. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1426–33.
27. Reseland JE, Haugen F, Hollung K, Solvoll K, Halvorsen B, Brude IR et al. Reduction of leptin gene expression by dietary polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2001; 42: 743–50.
38. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–12.
49. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286–9.
53. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–5.
55. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001; 104: 517–29.
59. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–63.